

	反応時間	生産性	精製法
従来法	半日～数日	0.00023~0.0068 mmol/h	逆相HPLC
開発手法	30秒以下	1.3~5.2 mmol/h(従来法比最大22,600倍)	再結晶 シリカゲルカラム

特殊環状ペプチドの 低コスト・高生産性・少廃棄物量合成法を開発 ～医薬品候補化合物の創出、医薬品生産の効率化に期待～

【本研究のポイント】

- ・医薬品候補として重要な特殊環状ペプチド^{注1)}の低コストで生産性が極めて高く、廃棄物量が少ない、かつ精製が容易な合成法を開発。
- ・不安定な中間体に由来する副反応をマイクロフロー合成法^{注2)}により抑制。
- ・副反応が進行しやすく、なおかつ環化が進行しづらい、4つもしくは5つのアミノ酸からなる*N*-メチル化ペプチドの環化に成功。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院創薬科学研究科の社本 乙華博士前期課程学生、布施 新一郎 教授らの研究グループは、医薬品候補として重要な特殊環状ペプチドの低コストで生産性が極めて高く、廃棄物量が少ない、しかも精製が容易な合成法の開発に成功しました。特殊環状ペプチドの代表といえる環状 *N*-メチル化ペプチド^{注3)}は医薬品として好ましい種々の特性をもつため、創薬標的として脚光を浴びています。しかしながら、特に6つ以下のアミノ酸からなる *N*-メチル化ペプチドの環化はとても進行しにくく、加えて副反応も進行しやすいことから、従来法では高価な反応剤を多量に用いて、長時間かけて反応し、しかも煩雑な精製操作を要するといった問題を抱えていました。

本研究では、微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成法を駆使し、入手容易で安価な反応剤を組み合わせることで、従来の手法と比べて遥かに低コスト、高い生産性で、廃棄物量を削減しつつ目的物を得ることに成功しました。開発した手法は、様々な特殊環状ペプチドの合成に利用可能であるため、医薬品候補化合物の創出、および医薬品生産の効率化が期待されます。

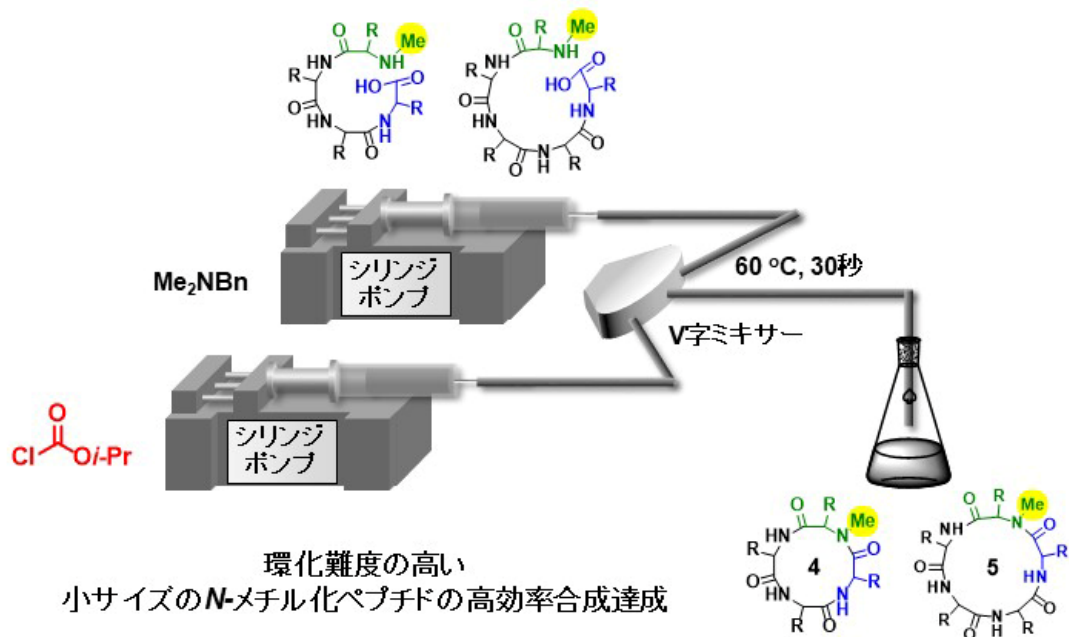
本研究成果は、2023年5月10日付ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition」に掲載されました。

【研究背景と内容】

ペプチドは、これまで創薬の分野で主役となってきた低分子医薬品と、近年多くの上市医薬品が生み出されているタンパク質医薬品の、双方の長所を併せもつと期待されており、脚光を浴びています。特に環状構造やアミド結合上にメチル基を有する *N*-メチル化ペプチドは、代謝安定性や生体標的に対する親和性や選択性が向上することがあり、時には経口投与が可能な場合もあることから、医薬品やその候補化合物として重要です。しかしながら環状 *N*-メチル化ペプチドの合成は容易ではありませんでした。その中でも特に、6つ以下のアミノ酸から構成される比較的小さいサイズの環状ペプチドは、そもそも環化が進行しづらく、副反応のリスクが高いことがよく知られています。これまで、これらの環状ペプチドを合成する際には、高価な反応剤を多量に用いて、長時間かけて反応し、しかも煩雑な精製操作を経て目的物を得るといった手法が多用されてきました。

もしも、安価で入手容易、高い反応性をもち、廃棄物量も少なく、また廃棄物が除きやすい反応剤を用いて、小さいサイズの環状 *N*-メチル化ペプチドを合成できれば理想的と考えられますが、成功例はなく、むしろそのようなアプローチは副反応を誘発しやすいので避けるべきと考えられてきました。

微小な流路を反応場とするマイクロフロー合成法を用いることで、フラスコを用いた合成法では、最短でも数秒を要する溶液の混合が数ミリ秒未満で完了できます。このため、短い反応時間であっても精密に制御することが可能です。加えて、細いチューブを反応場とするため、溶液の比表面積がフラスコを用いた合成法と比べて桁違いに大きくなるため、反応温度も精密に制御できます。これらの利点を生かして、安価で入手容易、高い反応性をもち、廃棄物量も少なく、また廃棄物が除きやすい二種類の反応剤を用いてペプチドの環化に挑戦しました。その結果、様々な鎖状 *N*-メチル化ペプチドを活性化し、わずか30秒以内で目的物を高収率で得ることに成功しました(図 1)。本反応を用いて複数の特殊環状ペプチド天然物を合成し、その成績を既知の手法の成績と比較しました。その結果、ほぼすべてのペプチドの合成において、著しい生産性向上(最大で22,600倍)、廃棄物量低減に成功し、副反応を起こしやすい基質に関しても、副反応を惹起せずに目的物が得られることを実証しました。



	反応時間	生産性	精製法
従来法	半日～数日	0.00023~0.0068 mmol/h	逆相HPLC
開発手法	30秒以下	1.3~5.2 mmol/h (従来法比最大22,600倍)	再結晶 シリカゲルカラム

図1 環状 *N*-メチル化ペプチドのマイクロフロー合成

【成果の意義】

開発した手法は、従来法と比べて、入手容易で安価な反応剤を用い、廃棄物もより少なく除きやすいため精製も簡便であり、さらには、生産性も桁違いに高いことから極めて実用性の高い手法と言えます。また、フロー合成法では、ポンプを連続運転するのみで再現性よくスケールアップできるため、生産現場での使用を考える際にもメリットが大きいです。先述の通り、環状 *N*-メチル化ペプチドは、医薬品やその候補化合物として重要な構造ですので、医薬品候補化合物の創出、および医薬品生産の効率化に資するものと期待できます。

本研究は、2021年度から始まった文部科学省科学研究費助成事業『学術変革研究 B: 低エントロピー反応空間が実現する高秩序触媒化学』、および『日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS) 多彩な天然物合成と反応開発が加速させる創薬研究』(代表: 名古屋大学 大学院創薬科学研究科 横島 聡 教授) の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1)特殊環状ペプチド:

タンパク質を構成する20種類のアミノ酸以外のアミノ酸を含む環状構造をもつペプチドのこと。酵素によるペプチドの切断が起こりにくく、標的の生体分子と、より強く選択的に相互作用し、細胞膜透過や経口投与を可能にする場合もあることから医薬品候補化合物として脚光を浴びている。

注 2)マイクロフロー合成法:

微小な流路(通常内径 1 mm 以内)に溶液を流通させながら合成する手法。フラスコを用いる合成法と異なり、数ミリ秒で溶液を混合することが可能なため、短い反応時間を精密に制御できる。

注 3)環状 N-メチル化ペプチド:

環状構造をもち、また、ペプチド鎖を構成するアミド結合の窒素原子上にメチル基(-CH₃)をもつペプチドのこと。注 1 で記述した通り、医薬品として好ましい特性をもつことが多いため創薬における重要な標的となっている。

【論文情報】

雑誌名: *Angewandte Chemie International Edition*

論文タイトル: Peptide Cyclization by the Use of Acylammonium Species

著者: Otoka Shamoto, Keiji Komuro, Naoto Sugisawa, Ting-Ho Chen, Hiroyuki Nakamura, and Shinichiro Fuse*

DOI: 10.1002/anie.202300647

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202300647>